

A petefészek rosszindulatú daganatai

Langmár Zoltán dr.^{1,2} ■ Csömör Sándor dr.¹ ■ Németh Miklós dr.²
Tomcsik Zoltán dr.³ ■ Joó József Gábor dr.⁴

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

²Fővárosi Egyesített Szent István és Szent László Kórház, Szülészeti és Nőgyógyászati Osztály, Budapest

³Jósa András Kórház, Sebészeti Osztály, Nyíregyháza

⁴Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, I. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

Epidemiológia

A petefészekrák az életkor előrehaladtával egyre gyakrabban fordul elő, a betegség *50–60 év felett a leggyakoribb*. Magyarországon évente mintegy 1200 új petefészekrákos esettel számolhatunk. A nőgyógyászati rosszindulatú daganatok között a petefészekrák halálozási aránya a legmagasabb, amelynek oka részben az, hogy a petefészekrákos esetek többségét előrehaladott stádiumban ismerik fel, mivel a betegség nem jár specifikus tünetekkel.

Szövettani típusok

Hám eredetű daganatok

A malignus petefészek-daganatok többsége (mintegy 70%-a) epithelialis eredetű adenocarcinoma. Ezeket a következő szövettani típusok alkotják:

- serosus daganatok (az esetek jelentős többsége!);
- mucinosus daganatok (az esetek 10–20%-a);
- endometrioid daganatok (az esetek 20%-a);
- világos sejtes daganatok (az esetek 10%-a, peri- és postmenopausában gyakoriak, 40%-ban kétoldaliak);
- tranzicionális sejtes daganatok;
- kevert epithelialis-stromalis daganatok.

Ivarléc-stroma eredetű petefészek-daganatok

- granulosejtes daganatok (felnőttkori és juvenilis formája ismert, gyakoribb a felnőttkori forma);
- thecoma-fibroma csoport;
- Sertoli-stromasejtes daganatok (az alkotóelemek miatt gyakran hormonálisan aktív daganatok);
- gynandroblastoma.

Csírsejtes daganatok

- dysgerminoma (a csírsejtes tumorok leggyakoribb formája, általában 30 éves kor alatt jelentkezik, egy-

harmad részüket a terhesség alatt ismerik fel, jellemzője a nyirokrendszeren keresztüli áttétképzés);

- Yolk-sac tumor (10 és 30 éves kor közötti második leggyakoribb daganata, kemoterápiára jól reagál);
- embrionális carcinoma (AFP-, hCG-szintek emelkedettek, gyakori a pubertas praecox, szekunder amenorrhoea, rendetlen vérzés, jellemzője a rossz prognózis);
- polyembryoma (rendkívül rossz kórjóslatú, ritka daganat);
- choriocarcinoma;
- kevert csírsejtes tumorok;
- teratomák (érett és éretlen forma).

Kombinált csírsejtes és ivarléc-stroma daganatok

- gonadoblastoma.

A petefészekben felléphetnek egyéb daganatok is (például kis sejtes tumor, lymphoma), illetve számolni kell áttéti daganatok kialakulásával is (például emlőrák, illetve emésztőrendszeri tumorok esetén).

Etiológiai tényezők

A petefészekrák gyakrabban fordul elő azokban, akik nem szültek, vagy akiknek szülése a 35 éves kor után zajlott, továbbá a korai menarche és a késői menopausa is kockázati tényezőként szerepel. Bizonyított, hogy a szoptatás, valamint az orális fogamzásgátlók szedése védőhatású a petefészekrákkal szemben.

Genetikai vonatkozások

Bizonyos *autoszomális domináns* öröklésmenetet mutató genetikai szindrómák a petefészekrák kialakulásának magasabb kockázatával járnak. Az úgynevezett *hereditár emlő- és petefészekrák szindróma* közel 60 éve ismert kórkép. Végül 1990-ben sikerült a 17. kromoszóma hosszú karján azonosítani azt a szakaszt, amelyhez e két malignus folyamat genetikai háttere köthető. Magát

a BRCA1 gént 1994-ben azonosították és ugyanabban az évben sikerült azonosítani a BRCA2 gén locusát is. A *hereditær non-polyposis colorectalis carcinoma szindróma (HNPCC)* az egyik leggyakoribb, autoszomális domináns öröklésű, daganatos betegség kialakulására hajlamosító állapot. Noha a HNPCC-ben szenvedő családok csaknem kétharmadában colorectalis carcinoma kialakulására kell számítani, közel 40% azok családok aránya, amelyekben valamilyen egyéb szerv (például a petefészek) hámszövetéből alakul ki rosszindulatú daganat. A genetikailag terhelt egyének szoros követése tanácsos – elsősorban hüvelyi ultrahangvizsgálattal és tumormarkerek (CA125, HE4) szérumszintjének meghatározásával. A családterv lezárása után javasolt a profilaktikus („risk reducing”) salpingo-oophorectomia. Megjegyzendő, hogy a BRCA-mutációknak egyéb terápiás jelentősége is van, különösen a poli-adenozin-ribóz-polimeráz (PARP) gátlása kapcsán, amely a petefészekrák kezelésének új, ígéretes útját képezi.

Kórlefordulás és a daganatterjedés útjai

A betegség korai szakaszában a rosszindulatú sejtproliferáció a petefészek állományában zajlik, majd a daganat áttöri a tokot, lehetővé téve a daganatsejtek leválását és a peritonealis folyadékáramba való bekerülését. A jobb paracolicus árkon keresztül a daganatsejtek elérhetik a rekesz alsó felszínét, ahol egészen korai stádiumban is keletkezhetnek áttétek. A ráksejtek a nyirokrendszeren keresztül is terjedhetnek a kismedencei és paraaorticus nyirokcsomók irányába, ahol szintén kialakulhatnak metasztatikusok. A véráramon keresztül viszonylag ritkán, illetve késői stádiumban alakulhatnak ki áttétek.

Tünetek

A petefészekrák csak előrehaladott stádiumban okoz tüneteket, de ezek akkor sem specifikusak a betegségre (puffadás, emésztési zavarok, hasi diszkomfort, háskörfogat növekedése, vizelési, székelési, bélrendszeri panaszok, fogyás, gyengeség).

Diagnosztika

A *hüvelyi ultrahangvizsgálat* (Doppler-áramlásmérésrel kiegészítve), illetve a *szérumtumormarkerek* (CA125, HE4) szintjének meghatározása esélyt adhat a korai stádiumban való felismerésre, azonban népszerűségi szűrésre ezek a módszerek sem alkalmasak. Az említett tumormarkereknek szerepe van a petefészekben észlelt elváltozások elkülönítő diagnosztikájában, illetve a kezelés hatékonyságának követésében. A legújabb tanulmányok alapján bizonyítást nyert, hogy a HE4 (human epididymal protein-4) és a CA125 szintjének meghatározásán alapuló kockázatmeghatározás (ROMA: Risk of

Ovarian Malignancy Algorithm) hatékony módszer a petefészek-elváltozások műtét előtti vizsgálata során. A kockázati csoportba sorolás segítségével elkülöníthetők azok a betegek (magas kockázatú csoport), akik nagyobb valószínűséggel szenvednek petefészekrákban, így a kezelés olyan központban javasolt, ahol a legjobb gyógyulási eredmények érhetők el, megfelelően kiterjesztett műtétek elvégzésével. Bizonyítást nyert továbbá, hogy a HE4 szintjének meghatározása olyan esetekben is segíti a petefészekrák diagnózisának felállítását, amelyeknél a CA125 szintje nem lenne emelkedett – ez az esetek mintegy 20%-át jelenti. A HE4 és a CA125 szintjének együttes meghatározása különösen korai stádiumú esetekben jár az érzékenység jelentős emelkedésével. Endometriosis esetén a HE4 szintje nem emelkedik, így ezeket a betegeket nem szükséges nőgyógyászati onkológiai központokba irányítani, vagy feltétlenül költséges képalkotó vizsgálatokat végeztetni – pusztán az emelkedett CA125-érték miatt. Az ígéretes eredmények és a rendelkezésre álló bizonyítékok ellenére sem lehet azonban figyelmen kívül hagyni azt, hogy a daganatjelzők szintjét – más rosszindulatú elváltozásokhoz hasonlóan –, illetve az algoritmus által meghatározott kockázatot csak a beteg kórelőzménye, tünetei és a már rendelkezésre álló vagy még szükségesnek tartott egyéb leletek ismeretében lehet értékelni, és nem szabad szűrő-módszerként alkalmazni! Amennyiben az ultrahangvizsgálat során észlelt képletben *septumok* vagy *papillaris növedékek* láthatók, a cisztán belül *szolid elemek* észlelhetők, *fala egyenetlen*, illetve *daganatos érújdonképződésre jellemző áramlási viszonyok* (csökkent rezisztenciájú, turbulens áramlás) detektálhatók, rosszindulatú daganat gyanúja miatt mindenképpen indokolt a hasműtét. A petefészekrák igazolása csak szövettani vizsgálattal lehetséges. Kérdéses esetben, illetve a betegség kiterjedésének megállapítására hasi-kismedencei CT, MRI vagy PET-CT vizsgálat végzése is szükséges lehet.

A stádium meghatározása (1. táblázat)

A petefészekrák legfontosabb kórhelyi tényezője a daganat stádiuma, amelyet a FIGO osztályozása alapján kell megállapítani.

A sebészi stádiummeghatározás lépései

1. A hasmetszésnek lehetővé kell tennie az egész hasüreg feltárását (alsó hosszanti laparotomia, szükség esetén a köldököt megkerülve meghosszabbítható a metszés).
2. A hasüri mosófolyadékból vagy az ascitesből mintát kell küldeni citológiai vizsgálatra.
3. Az egész hasüreget gondosan át kell tapintani.
4. A méhet és mindkét függelékét el kell távolítani (a viszonyoktól függően).
5. A csepleszt el kell távolítani.
6. Amennyiben megnagyobbodott retroperitonealis nyirokcsomók észlelhetők, azokat is el kell távolítani.

1. táblázat | A petefészekrák FIGO szerinti stádiumbeosztása (FIGO: Nemzetközi Szülész-Nőgyógyász Szövetség)

Stádium	A daganat kiterjedése
Ia	Csak az egyik petefészek érintett, a tok ép
Ib	Mindkét petefészek érintett, a tok ép
Ic	Daganat a petefészek felszínén és/vagy a tok megrepedt és/vagy daganatsejtek a hasúri mosófolyadékban
IIa	Daganat a méhben vagy a tubában
IIb	A daganat a medencei szövetekre terjed
IIc	Mint IIa/IIb és daganatsejtek az ascitesben vagy a hasúri mosófolyadékban
IIIa	A daganat a kismedencében van, nincsen nyirokcsomóáttét, szövettanilag igazolt mikroszkópos peritonealis metasztázisok
IIIb	Mint IIIa, de a peritonealis áttétek nagysága <2 cm
IIIc	A hasi áttétek mérete >2 cm és/vagy retroperitonealis nyirokcsomóáttét, illetve inguinalis metasztázis
IV	Távoli áttétek, pozitív mellkasi citológiai lelet, távoli nyirokcsomóáttét

A rutinszerű lymphadenectomia szükségességéről megoszlanak a vélemények.

7. Minden gyanús területéről mintát kell venni szövettani vizsgálat céljából.

Az epithelialis petefészekrák elsődleges kezelése

Műtéti ellátás

A petefészekrák elsődleges ellátását a *citoreduktív műtét* jelenti. Annak ellenére, hogy egyes szerzők eltérően vélekednek a sebészi beavatkozás kiterjesztésének fokról, a jelenlegi elvek szerint a daganat teljes eltávolítására kell törekedni. Az optimális citoredukció eléréséhez speciális sebészeti eljárások (leggyakrabban bélresekciónak) is szükségesek lehetnek.

Az előrehaladott petefészekrák sebészetét meghatározó elvek

Az optimális citoredukció koncepcióját elsőként *Griffith* vetette fel, annak bizonyításával, hogy a petefészekrákos betegek túlélése és a visszahagyott daganatszövet mennyisége között fordított összefüggés van. Akkor minősítették optimálisnak a műtétet, ha 2 cm-nél kisebb daganat maradt csak a hasüregben. Később számszerűsítve is bizonyították a túlélésben mutatkozó előny és a citoredukció foka közötti összefüggéseket. A szerzők többsége azonban egyetértett abban, hogy a daganat teljes eltávolítására való törekvés mellett mérlegelni kell a radikális (esetenként hiperradikális) sebészi kezelések életminőséget negatívan befolyásoló hatását is.

Tate Thigpen a következőkkel magyarázta a citoredukció hasznát:

- A műtéttel az esetlegesen már eleve gyógyszerrezisztens daganatsejtek is eltávolíthatók.
- A daganat szövetében rosszul vascularizált területek is találhatóak, ahova a kemoterápiás szerek sem jutnának el.
- Kevesebb visszahagyott daganatszövet esetén rövidebb (kevesebb ciklusból álló) kemoterápia is elegendő lehet, amely csökkenti a rezisztencia kialakulásának esélyét.
- A nagyméretű („bulky”) daganat eltávolítása fokozhatja az immunrendszer működését.
- A daganat eltávolítása javítja a betegek életminőségét.

Az optimális citoredukció aránya még a legnagyobb forgalmú centrumokban is eltérő. Ennek oka részben az, hogy a petefészekrák esetében nem létezik „típusműtét”, így a standardizáció nagyon nehéz, az évek során eltérően vélekedtek arról, hogy mikor tekinthető egy beavatkozás optimálisnak. Általános elv, hogy amennyiben lehetséges, hasi méh-, kétoldali függelékeltávolítást és cseplészreszekciót mindenképpen végezni kell. A stádiummegállapítás céljával a hasúri mosófolyadékból és a gyanúsnak ítélt peritonealis felrakódásokból is mintát kell venni. Külön speciális kérdéskört képvisel a IV. stádiumú petefészekrák és a primer peritonealis carcinoma. A korábbi tanulmányok szerint, még IV. stádiumú betegség esetén is nagy jelentősége van az optimális citoredukciónak, azonban ezekben a vizsgálatokban a 2 cm-nél kisebb visszahagyott daganatnál beszéltek optimális műtétről. Az esetek többségében még napjainkban is a citológiai vizsgálat lelete alapján nyilatkoznak a IV. stádium tényéről, pedig az ajánlott standard eljárás – főleg az Amerikai Egyesült Államokban – a videoasszisztált torakoszkópos sebészet (VATS). Utóbbi beavatkozással biztosan igazolható a mellkasi (pleuralis) terjedés, továbbá a citoredukció is elvégezhető, s így a műtét optimálissá tehető.

A citoreduktív sebészet elsődleges célja a daganat teljes eltávolítása, amelyben különböző eljárások játszanak szerepet. Újabban egyre gyakrabban végeznek a hasüreg felső részében is beavatkozásokat (*rekeszi peritoneum resekciónak, májresekciónak, splenectomiának*). A rekeszi felszínen elhelyezkedő tumoros góccok visszahagyása igen gyakran vezet residualis daganathoz, amely összességében azt eredményezi, hogy a műtét nem lesz optimális eredményű. Az irodalomban számos eljárásról számoltak be, amellyel ezek a daganatos góccok eltávolíthatók (speciális ablatív technikák, peritonectomia, diafragmaresekciónak). Kétségtelen azonban, hogy ezen eljárások lényegesen komolyabb jártasságot és anatómiai ismereteket feltételeznek a közelben levő képletek (vena cava máj mögötti szakasza, a rekesz erei és a suprahepaticus vénák) sérülésének veszélye miatt. Az esetlegesen szükségessé váló varrat miatt a máj mobilizációja is szükséges. Ráadásul amennyiben a rekesz egy részének eltávolítása is szükséges, igen nehéz lehet a terület

feszülésmentes zárása. A feszülés elkerülésére különböző szövetszövetpótló hálók (úgynevezett „mesh”) alkalmazása is szükségessé válhat. A rekeszen végzett beavatkozások leggyakoribb szövödménye a mellhártya sérülése, illetve a rekesz perforációja. A cseplesz daganatos beszűrtsége miatt a lép eltávolítása is szükségessé válhat az optimális citoredukció eléréséhez. Amennyiben a lépben makroszkóposan daganatos felrakódások észlelhetők, a splenectomia indokolt. Az esetek mintegy 13%-ában azonban nem daganatos érintettség, hanem sérülés miatt kerül sor a lép eltávolítására (a nagycseplesz vagy a daganatos érintett bélszakasz mobilizációja vagy reszekciója kapcsán). A rutinszerű lymphadenectomia indokoltságáról megoszlanak a vélemények. A nyirokcsomók érintettsége előrehaladott petefészekrák esetében 50–80%-ban fordul elő. A klinikai kimenetel és a nyirokcsomók daganatos érintettsége bizonyított – áttétes nyirokcsomók esetében sokkal rosszabb túlélésre kell számítani. Egy véletlen besorolásos tanulmányban a retroperitonealis lymphadenectomia szerepét vizsgálták. Azokban az esetekben, ahol elvégezték a kismedencei és paraaorticus nyirokcsomó-dissectiót, a progressziómentes túlélésben 25%-os javulást igazoltak. A teljes túlélést illetően azonban nem igazoltak különbséget a lymphadenectomián átesett csoport javára. Abban azonban a legtöbb szerző egyetért, hogy a megnagyobbodott nyirokcsomókat – amennyiben technikailag ez lehetséges – el kell távolítani. A neoadjuváns kemoterápia utáni citoredukció szerepe és jelentősége egyelőre ellentmondásos, de több vizsgálat zajlik ezzel kapcsolatban.

A petefészekrák gyógyszeres kezelése

A műtéti ellátást követően *platinabázisú* (általában carboplatin) *kemoterápia* javasolt. A jelenlegi irányelvek a *paclitaxel-carboplatin* kombinációt jelölik meg standard kezelésként. A kemoterápiát *hat-nyolc ciklusban* kell alkalmazni, háromhetente adott intravénás infúzió formájában. A hiperszenzitivitási reakciók elkerülésére *szteroidpremedikációt* kell alkalmazni. A kezelés közben folyamatosan értékelni kell a terápia hatékonyságát – elsősorban tumormarkerek (CA125, HE4) szintjének meghatározásával és klinikai vizsgálatokkal. A citotoxikus kezelés hatékonysága fokozható *célzott terápiás* gyógyszerek (például bevacizumab) alkalmazásával. Megemlítendő, hogy egyes centrumokban – elsősorban az Amerikai Egyesült Államokban – *intraperitonealis kemoterápiát* is alkalmaznak, jó eredményekkel.

A kiújult petefészekrák kezelése

A kiújult betegség kezelésére számos készítmény áll rendelkezésünkre, a gyógyszerek közötti választás a recidíva fellépésének időpontja alapján lehetséges. A kiújulás szempontjából megkülönböztetünk *platinarefrakter/rezisztens* és *részlegesen vagy teljesen platina-*

érzékeny kórképet. A citoreduktív műtétet követően a paclitaxel-carboplatin kezelés képezi a petefészekrák elsődleges ellátásának alapját. A válaszarány 70–80% közötti, de a betegek többségénél két éven belül kiújul a daganat. A petefészekrák kezelésében mindmáig a kiújult betegség terápiaja a legnagyobb kihívás, ennek időzítésére (milyen leletek alapján döntünk az újabb kezelés indításáról?), illetve az alkalmazandó készítményekre vonatkozólag nem állnak rendelkezésünkre egységes irányelvek, bár a közelmúltban folytatott klinikai vizsgálatok értékes eredményeket szolgáltatottak. A döntést általában egyénre szabottan kell meghozni, számos tényező – köztük a várható életminőség – figyelembevételével.

A platinaérzékeny betegség kezelése

Amennyiben a *kiújulás legalább hat hónap után* következik be, platinabázisú kemoterápia javasolt, bár a 6–12 hónap között fellépő recidíva esetén megoszlanak a vélemények az alkalmazandó készítményeket illetően. Ilyen esetekben – az úgynevezett platinamentes intervallum megnyújtása érdekében – más típusú gyógyszerek is szóba jönnek, mert ezzel fokozható a későbbiekben szükségessé váló platinareindukció sikere. A platina-származékkal történő ismételt kezelés esetén a betegek többségénél hiperszenzitivitási reakció léphet fel (általában kettő vagy három ciklus után), amely elsősorban szteroidok és antihisztaminok adásával ellensúlyozható. A platinaszármazékkal együtt alkalmazott paclitaxel mind a progressziómentes, mind a teljes túlélést megnyújtotta. A betegek több mint 90%-ánál az első kiújulást kezelték, és 75%-uknál a platinamentes időszak több volt, mint 12 hónap. A kezelés hatására a medián PFS (progression free survival) három hónappal több volt (előzőekben 10 hónap). A betegek teljes túlélése azonban csak kismértékben javult (57% vs. 50%). Utóbbi mindenképpen figyelembe veendő adat a kezelésekkal járó morbiditás (például perifériás neuropathia kockázata) miatt. A PFS-t illetően hasonló eredményeket igazolt az AGO-Ovar vizsgálata, amely során a carboplatin mellett *gemcitabint* is alkalmaztak. A teljes túlélésben azonban ez a kombináció sem eredményezett szignifikáns javulást. Ez a kezelés általában jól tolerálható, de az esetek jelentős százalékában kell számítani súlyos myeloszuppresszióra, amely a kemoterápia halasztását indokolhatja. Egy újabb vizsgálatban a *carboplatin-pegilált liposzomális doxorubicin (PLD)* és a carboplatin-paclitaxel kombináció hatékonyságát hasonlították össze. A PLD-karban kevesebb mellékhatást és valamivel hosszabb PFS-t észleltek. A teljes túlélésre vonatkozó adatokra egyelőre még várni kell. A kedvezőbb toxicitási profil miatt a carboplatin-PLD kombináció a platinaérzékeny betegcsoportban is megfelelő választás lehet. Az OVA-301 vizsgálatban a PLD és a *PLD-trabectedin* kombinációt hasonlították össze. Az utóbbi kombináció alkalmazásával mind a PFS, mind a teljes túlélés

javult, különösen a részlegesen platinaszenzitív csoportban (6–12 hónap közötti kiújulás). Ez volt az első tanulmány, amelyben túlélési előnyt igazoltak nem platinaszármazék alkalmazásakor. Ez lehetőséget adhat arra, hogy a platinamentes időtartamot növelni lehessen, emelve az esélyét a későbbi platinakezelés sikerének. A CA125 szintjének emelkedése átlagosan három hónappal előbb jelzi a betegség kiújulását, mint a képalakító vizsgálatok. Az újabb kemoterápia indításának időpontját illetően nem egységes a gyakorlat. Egyes szerzők szerint már a tumormarkerek szintjének emelkedésekor tanácsos elkezdni az újabb gyógyszeres kezelést, mert ez javíthatja a kimenetelt. Egyelőre azonban ennek az álláspontnak a létjogosultsága nem mutatkozott meg a túlélési mutatók javulásában. A szerzők többsége ezért csak a klinikai tünetek megjelenése vagy radiológiai vizsgálatokkal is igazolt kiújulás kapcsán javasolja az újabb kemoterápiát.

A kiújult petefészekrák műtéti kezelése

A sebészi kezelés pontos szerepe kiújult petefészekrák esetén egyelőre nem meghatározott, de több randomizált vizsgálatban is kedvező eredményekről számoltak be. Főleg azoknál a betegeknél lehet előnyös a másodlagos citoredukció, akiknél az első műtét során nem maradt vissza makroszkóposan észlelhető daganatszövet, illetve akiknél nem észlelhető ascites.

A platinarezisztens és platinarefrakter betegség kezelése

A platinaszármazékkal való kezelést követő *hat hónapon belül kiújult daganatok* esetében általában alacsony a válaszarány a kemoterápiára (10–25%), és a hatás rövid ideig tart. Annak meghatározása, hogy ezen betegek kezelésére melyik készítmény lesz a leghatékonyabb, sok esetben igen nagy kihívást jelent. A klinikusok többsége ilyen esetekben *nem platinaszármazék* alkalmazása mellett dönt. Az újabb, nem randomizált vizsgálatok szerint a platinarezisztencia jó eséllyel „áthidalható” taxán- vagy platinakészítmény heti adagolásával (frakcionálással), magas válaszarányt elérve. Ebben a betegcsoportban a kiújult betegség okozta *tünetek mérséklése* és az *életminőség biztosítása* a legfontosabb szempont, amelyet a gyógyszer kiválasztásakor a legteljesebb mértékben figyelembe kell venni. Bár platinarezisztencia esetén számos készítmény hatékonyságát tanulmányozták, randomizált vizsgálatok adatai, amelyek megfelelő szintű bizonyítékokat szolgáltatnának, nem állnak rendelkezésünkre. A véletlen besorolásos tanulmányokban szereplő betegek részlegesen platinaérzékeny daganatban szenvedtek, így ezek az eredmények nem használhatók fel közvetlen véleményalkotásra. Általános irányelv, hogy a platinarezisztens petefészekrákban

szenvedő betegeket klinikai vizsgálatba javasolt bevonni, mivel eddig egyetlen készítményről sem bizonyították, hogy lényegesen hatékonyabb lenne egy másikkal összehasonlítva. Ilyen esetekben *PLD, topotecan, etopozid, gemcitabin vagy paclitaxel* alkalmazható – utóbbi akár heti („weekly”) adagolásban is. A hormonkezelést (elsősorban *tamoxifen*) szintén alkalmazzák, bár szignifikáns hatékonyságot ezzel kapcsolatban sem igazoltak. A hormonterápia általában jól tolerálható, így válogatott esetekben szóba jöhet, mert a betegség átmeneti stabilizációját eredményezheti. Az újabb vizsgálatokban a timidilát-szintáz gátlószerekként szereplő *pemetrexedet* is tanulmányozták, és hasonló hatékonyságot igazoltak, mint az előbb említett gyógyszerek esetében. Egy randomizált, III. fázisú vizsgálatban a *patupilon* (mikrotubulus-gátló) és a PLD hatékonyságát hasonlították össze, a tanulmány adatainak kiértékelése még folyamatban van. Az angiogenesis jelentős szerepet játszik a petefészekrák progressziójában is. Bizonyították, hogy a VEGF-szintek gyakran emelkedtek rosszindulatú petefészek-daganatok esetén. Az *angiogenesisgátló* vegyületek (kis molekulatömegű tirozinkináz-gátlók – TKI, például *cediranib, sorafenib* és monoklonális antitestek – moAb, például *bevacizumab*) hatékonyságát széles körben vizsgálták. A számos előzetes kezelésben részesülőknél a bevacizumab egyedüli alkalmazása során hasonló válaszarányt észleltek, mint ismételt kemoterápia alkalmazásakor. Bizonyították továbbá, hogy a bevacizumab jelentősen csökkenti a daganat progresszióját. A bevacizumabkezelésben részesülő betegek kiválasztása során különösen ügyelni kell arra, hogy a készítmény fokozza a bélperforációk gyakoriságát. A gyógyszer-rezisztencia „áthidalása” céljából számos jelátviteli utat vizsgáltak, amelyek terápiás célpontot jelenthetnek (PI3K/AKT/mToR-jelút, IGFR, src-kináz). Számos vegyületről bizonyították a preklinikai vizsgálatokban, hogy ezekre a célpontokra hatnak. A korai fázisú, toxicitást és az optimális dózist vizsgáló tanulmányok jelenleg még folyamatban vannak.

Mivel petefészekrákokban a folátreceptor overexpresszióját is észlelték, ez is ígéretes célpontnak tűnik (*farletuzumab*). A legígéretesebb eredményeket a PARP (poly(ADP)-ribóz polimeráz) -gátlókkal (például *olaparib*) kapcsolatban közzétették, jelenleg is több véletlen besorolásos vizsgálat van folyamatban. A PARP a DNS-repair enzimek közé tartozik. A BRCA-1 és -2 mutációit hordozókban a DNS-repair folyamatának károsodott voltát igazolták. Ezek a betegek sokkal jobban reagálnak a PARP-gátlóval történő kezelésre, mint azok, akikben nem detektálhatók ilyen mutációk. A DNS-repair hibáját olyan rosszul differenciált (high-grade) serosus petefészekrákokban is megfigyelték, ahol a fenti mutációkat nem detektálták. E daganatok némelyike úgynevezett „BRCAness” fenotípust hordoz, és szintén érzékeny lehet a PARP-gátlókkal történő kezelésre. Egy placebo-kontrollált tanulmányban az olaparib hatékonyságát vizsgálják olyan betegeknél,

akik a daganatkiújulás miatt kemoterápián estek át. A pontos eredmények közlése az idei évben várható. Az eddigi adatok alapján valószínűbb, hogy leginkább a platinaérzékeny daganatok esetében számíthatunk a legnagyobb hatékonyságra PARP-gátló egyedüli alkalmazása esetén.

Borderline petefészek-daganatok

A borderline daganatokat enyhe fokú nukleáris atípiá és fokozott osztódási aktivitás jellemzi, de a petefészekrákkal ellentétben nem igazolható a destruktív, infiltratív növekedés, illetve a stroma inváziója. Jelenleg az „alacsony malignitású daganat” (LMP) elfogadott szinonima a borderline petefészek-daganatok elnevezésére. A borderline ovariumtumorkok (továbbiakban: BOT) az összes petefészek-daganat 10–20%-át alkotják, az előfordulási gyakoriság 1,8–4,8/100 000. A BOT kormegoszlása eltér a petefészekrák esetében észleltől, mivel az előbbi sokkal fiatalabbakat érint, az esetek egyharmadában 40 évnél fiatalabb nőkben alakul ki. Ez a kezelési elveket is befolyásolja, különös tekintettel a termékenység megőrzésére.

Az utóbbi évtizedekben a BOT kezelési elvei változtak. Napjainkban, amennyiben a gyermekvállalási terv még nem lezárt, egyre gyakrabban végeznek konzervatív, szervmegtartó sebészi beavatkozásokat. Bizonyos esetekben radikális műtéteket is végeznek, szem előtt tartva azt, hogy a BOT – onkológiai nézőpontból – egy potenciálisan rosszindulatú, kiújulásra hajlamos betegség. Az ellátás során, az onkológiai biztonság mellett, figyelembe kell venni a betegek kívánságát – elsősorban a termékenység megőrzésére vonatkozólag, amely sok esetben igen nehéz, hiszen megfelelő szintű bizonyítékokon nyugvó, egyértelmű protokollok nem állnak rendelkezésünkre. A BOT diagnózisa nem állítható fel műtét előtt. Petefészek-daganatra utaló ultrahang-vizsgálati lelet esetén műtét indokolt. Az eltávolított daganatot – malignitásra gyanús makroszkópos megjelenés esetén – intraoperatív szövettani vizsgálatra kell küldeni. Gyakori azonban, hogy csak a végleges patológiai vizsgálat igazolja a BOT diagnózist, mivel a műtét alatt nem volt indoka az intraoperatív fagyasztásos szövettani vizsgálatnak. Utóbbi esetekben szerencsésebb, hogy a korábban említett mérlegelési szempontok miatt egyébként is részletes konzultációra van szükség a beteggel a definitív beavatkozás típusát illetően. Korai stádiumú (I–II.) borderline petefészek-daganat esetében csaknem 100%-os túlélésre számíthatunk, de előrehaladottabb betegségben (III–IV.) is 86–92%-os arányt igazoltak. A borderline daganatokat a burjánzó hámszövetek fajtája és a szöveti mintázat szerint osztályozzák. A klinikai gyakorlat szempontjából – a gyakoriságuk miatt – elsősorban a serosus és a mucinosus formáknak van nagyobb jelentősége. Az epidemiológiai adatokból következően a kórkép az esetek többségében a termékeny életkorban levőket érinti, akiknek a

családterve sem lezárt. Utóbbi a konzervatív sebészi megközelítést hangsúlyozza. A szervmegtartó beavatkozást választó betegeket részletesen fel kell világosítani a BOT kiújulási kockázatáról és a kezelési eredményekről. A konzervatív beavatkozás és szoros követés mellett való döntés esetén a betegek írásos beleegyező nyilatkozata szükséges, amelyben vállalják a kiújulással járó kockázatot. A petefészekrákhoz hasonlóan BOT esetében is a stádium a legfontosabb kórjósati tényező, korai stádiumban mindössze 5%-ban kell recidívára számítani, de előrehaladottabb betegségben a kiújulási arány már eléri a 25%-ot. Újabb tanulmányokban felvették azt is, hogy a micropapillaris szerkezet is prognosztikai tényezőként szerepelhet, mivel ilyen esetekben sokkal gyakoribb a peritonealis érintettség. Ennek megfelelően, micropapillaris mintázat esetén a protokoll szerinti sebészi stádiummegállapításra van szükség. Más tanulmányokban mikroinvazivitás esetén írták le a kiújulás magasabb arányú előfordulását, bár ezt a metaelemzések során nem erősítették meg, így további vizsgálatok szükségesek ennek tanulmányozására. Több szerző a peritonealis implantátumok jelenlétének is kórjósati jelentőséget tulajdonít, így ezeket a betegeket még szigorúbban kell követni. A szövettani altípusnak, illetve a nyirokcsomók érintettségének egyelőre nem tulajdonítanak prognosztikai szerepet, s ugyanez vonatkozik a DNS-ploiditásra is. A BOT ellátása során a FIGO irányelveinek megfelelő, a petefészekrák kezelésében megszokott sebészi stádiummegállapítás és részletes patológiai vizsgálat indokolt, lehetőleg olyan centrumban, ahol nagyszámú esetet dolgoznak fel. Kérdéses esetben kórszövettani rekonzilióm is indokolt lehet, mivel a BOT patológiai diagnosztikája az esetek egy részében nehéz. Gyakori, hogy csak a műtét utáni szövettani vizsgálat során tudnak pontos véleményt adni. Természetesen ilyen esetekben a stádiummegállapítás is csak második ülésben végezhető el. A méh és az ellenoldali petefészek megőrzése csak a beteg felvilágosítása és beleegyezése esetén történhet meg. Egy németországi multicentrikus tanulmány adatai szerint a betegek csaknem 20%-ánál történik kismencedei és paraaorticus lymphadenectomia is. Ennek kapcsán meg kell jegyezni azt, hogy bár a nyirokcsomó-érintettség befolyásolja a daganat stádiumát, a kiújulás valószínűségében és a túlélésben nem találtak különbséget, még daganatos nyirokcsomók esetén sem. Ennek megfelelően a lymphadenectomia rutinszerű elvégzése nem indokolt. Megnagyobbodott és technikailag eltávolítható nyirokcsomók esetében azonban mégis javasolt elvégezni a dissectiót, hiszen petefészekrák esetében a retroperitonealis nyirokcsomók a recidíva viszonylag gyakori helyeit jelentik. A BOT diagnózisának felállításakor a nőgyógyászati gyakorlatban a radikális sebészet *kontra* szervmegtartás problémájával kerülünk szembe, elsősorban a betegek fiatal életkora miatt. A konzervatív műtét során megőrizhető a méh és legalább az egyik petefészek (vagy annak egy része), biztosítva a termékenységet. Az egyoldali függelék-

eltávolítás (unilateralis salpingo-oophorectomia – USO) azonban elfogadható daganatkontrollt eredményez, viszonylag alacsony kiújulási aránnyal (0–20%) – összehasonlítva a radikális sebészeti eljárásokkal (2,5–5,7%). A kiújulások többsége előrehaladott stádiumok (II–III.) esetében, illetve a műtét alatti daganat- (cisza-) ruptura esetén következik be. Ennek megfelelően az egyszerű cystectomy nem javasolt a BOT ellátása során. A családterv lezárása után indokolt a műtét komplettálása, vagyis a méh és a visszahagyott adnexum eltávolítása. Amennyiben szervmegtartó beavatkozás történt, a betegek rendszeres ellenőrzése indokolt (CA125, HE4 tumormarkerek, hüvelyi ultrahangvizsgálat, esetleg egyéb képalkotó vizsgálatok). A CA125 szérumban daganatjelző alkalmazhatóságáról megoszlanak a vélemények a BOT követése során, mivel csak a BOT-esetek 50%-ában észleltek emelkedett értékeket. A jóindulatú petefészek-daganatok ellátása során egyre gyakrabban végzünk laparoszkópos műtétet, így a rövidebb kórházi ápolási idő, illetve a betegek gyorsabb felépülése érdekében szóba jöhet az alkalmazása BOT esetében is. Az adjuváns kezelések (kemoterápia – KT, irradiáció – RT) haszna jelenleg nem bizonyított, még előrehaladott stádium vagy peritonealis implantátumok esetén sem. A kemoterápiára adott alacsony válaszarány általánosságban a BOT esetében észlelhető alacsony proliferációs rátával magyarázható. Ennek megfelelően a jelenlegi irányelvek az adjuváns terápiát nem javasolják BOT esetében. A BOT miatt műtéten átesett betegeknél figyelembe kell venni a lelki tényezőket is, hiszen az operáltak gyakran nagyfokú szorongásban szenvednek az esetleges kiújulás, illetve az invazív petefészekrák kialakulása miatt. Ennek megfelelően, az általánosabb álláspont szerint – amellyel magunk is egyetértünk – a családterv lezárása után javasolt elvégezni a radikális műtétet. BOT esetében, amennyiben a követés mellett döntünk, az jóval hosszabb ideig tanácsos, mivel az irodalmi adatok szerint még 15 év elteltével is kiújulhat a daganat.

Ivarléc-stroma daganatok kezelése

Granulosasejtes tumor

A granulosasejtes tumorok általában alacsony malignus potenciállal rendelkező, ösztrogéntermelő daganatok, amelyek bármely életkorban megjelenhetnek. A tumorok 5%-ában endometriumcarcinoma is kialakul, illetve a daganat az endometrium hyperplasiájával együttesen is előfordulhat, ennek megfelelő tünetek (vérzészavar) mellett. A diagnosztika és a követés során az inhibin hasznos tumormarker lehet. Az adjuváns sugárkezelés hasznára vonatkozó adatok ellentmondásosak. Az irradiációt és a kemoterápiát (cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamid, bleomycin, paclitaxel) kiújulás vagy áttétes esetek kezelésére javasolják. Az elsődleges ellátás során általában elegendő az érintett oldali adnexectomia (esetleg oophorectomia) elvégzése. Előrehaladott

stádiumban méh- és kétoldali függelékeltávolítás, valamint lymphadenectomia végzendő. A daganat prognózisa jó, a 10 éves túlélési arány 90%-os.

Sertoli–Leydig-sejtes tumor

Gyakoriak a virilizációs tünetek. A daganatok többsége egyoldali, ezért elfogadott az unilateralis adnexectomia (az ellenoldali petefészek biopsziájával). A méh- és kétoldali függelékeltávolítás elsősorban idősebb betegeknél vagy előrehaladott stádiumú daganat esetében jön szóba. Kemoterápia általában kiújult daganatok esetében javasolt (bleomycin, etopozid, cisplatin, doxorubicin, ifosfamid).

Csírasejtes daganatok kezelése

Ebbe a csoportba az összes petefészek-daganat 20–25%-a tartozik, de a rosszindulatú petefészek-eltávolításoknak csak mintegy 3–4%-a sorolható ide.

Dysgerminoma

Az esetek többsége korai stádiumban kerül felismerésre, 10–15%-uk kétoldali. A kezelés elsősorban sebészi, fertilis korban, korai stádium esetén az érintett oldali oophorectomia végzése elegendő. A kiújulás viszonylag ritka, és kemoterápiára érzékeny. Előrehaladott stádiumban méh- és kétoldali függelékeltávolítás, valamint adjuváns kemoterápia végzendő. A daganat sugárérzékeny.

Éretlen teratoma

Termékeny életkorban – amennyiben a fertilitás megőrzése is cél, és a daganat csak az egyik petefészekre korlátozódik – egyoldali adnexectomia végezhető. Előrehaladottabb stádiumú daganat esetén méh- és kétoldali függelékeltávolítás, csepleszreszekció, illetve visszamaradt tumor esetén kemoterápia javasolt. Ascites esetén mindenképpen indokolt a műtét utáni gyógyszeres kezelés.

Yolk sac tumor

(endodermalis sinustumor)

Rossz prognózisú daganat, gyorsan metasztatizál. A sebészi stádiummeghatározás és citoredukció után minden esetben agresszív, kombinált kemoterápia (bleomycin, etopozid, cisplatin) indokolt.

Embrionális carcinoma

A daganatok gyakran termelnek AFP-t és β -hCG-t. A kezelés egyoldali adnexectomia, amit rendszerint kemoterápia (bleomycin, etopozid, cisplatin) követ.

Choriocarcinoma

A daganat prognózisa rossz, a sebészi beavatkozás után kemoterápiás (methotrexat, actinomycin D, cyclophosphamid) kezelés indokolt.

Felhasznált irodalom

- [1] *Aebi, S., Castiglione, M., ESMO Guidelines Working Group*: Newly and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 2009, 20 (Suppl. 4), 21–23.
- [2] *Berek, J. S., Hacker, N. F.*: Gynecologic oncology. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2010, 443–534.
- [3] *Colombo, N., Peiretti, M., Castiglione, M., ESMO Guidelines Working Group*: Non-epithelial ovarian cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 2009, 20 (Suppl. 4), 24–26.
- [4] *Jelovac, D., Armstrong, D. K.*: Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J. Clin.*, 2011, 61, 183–203.
- [5] *Kásler M.*: A petefészek-daganatok ellátása. In: Kásler M. (szerk.). A komplex onkodiagnosztika és onkoterápia irányelvei. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2008, 421–452.
- [6] *Langmár Z., Csömör S.*: A hámeredetű malignus petefészek-daganatok kezelése. *Orv. Hetil.*, 2006, 147, 1627–1632.

- [7] *Ledermann, J. A., Kristeleit, R. S.*: Optimal treatment for relapsing ovarian cancer. *Ann. Oncol.*, 2010, 21 (Suppl. 7), vii218–vii222.
- [8] *Ramirez, I., Chon, H. S., Apte, S. M.*: The role of surgery in the management of epithelial ovarian cancer. *Cancer Control*, 2011, 18, 22–30.
- [9] *Shih, K. K., Chi, D. S.*: Maximal cytoreductive effort in epithelial ovarian cancer surgery. *J. Gynecol. Oncol.*, 2010, 21, 75–80.
- [10] *Reece, E. A., Barbieri, R. L.*: Obstetrics and gynecology: The essentials of clinical care. Thieme, Stuttgart, New York, 2010, 387–396.
- [11] *Trillsch, F., Mahner, S., Ruetzel, J. D. és mtsai*: Clinical management of borderline ovarian tumors. *Expert. Rev. Anticancer Ther.*, 2010, 10, 1115–1124.

Szakkönyv

- [1] Tulassay Zs., Matolcsy A. (szerk.): Az onkológia tankönyve. Semmelweis Kiadó, Budapest, 2011.

(Langmár Zoltán dr.,
Budapest, Üllői út 78/A, 1082
e-mail: langmarzoltan@hotmail.com)

Meghívó

a Semmelweis Egyetem akkreditált rendezvényére

A Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórháza és Észak-budai Egyesített Kórházai Tudományos Bizottsága tisztelettel meghívja az érdeklődőket az *I. Belgyógyászati és Gasztroenterológiai Osztály, a Magyar Gasztroenterológiai Társaság és a Magyar Ultrahang Társaság* tudományos ülésére.

Időpont: **2011. december 8.** (csütörtök) **14–16 óra**

Helyszín: Szent János Kórház Auditórium – 1125 Budapest XII., Diós árok 1–3.

Téma: **Újdonságok a gasztroenterológiában (esetbemutatásokkal)**

Üléselelnök: *Prof. Dr. Nemesánszky Elemér, Dr. Székely György*

Dr. Kovács Márta: Kapszulás endoszkópia – irány a teljes tápcsatorna!

Dr. Monostory Katalin: Testreszabott gyógyszeres kezelés a gasztroenterológiában.
Mit is tud a CYPtest?

Dr. Szilvás Ágnes: Aktualitások a gyulladásos bélbetegségek biológiai terápiájában

Dr. Pusztay Margit: Májbetegségek és az öröklődés – különleges esetek

Dr. Székely György: Széklet transzplantáció – a jövő útja?